ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Герасименко Анастасии Сергеевны «Оценка эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет 21.2.005.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность

Фибрилляция предсердий является наиболее распространенной формой нарушения ритма сердца, основным осложнением которой является кардиоэмболический инсульт. Фибрилляция предсердий и хроническая болезнь почек нередко являются коморбидной патологией, что повышает возможность сердечно-сосудистых событий и ведет к росту смертности.

Для профилактики тромбоэмболических осложнений в клинической практике назначаются антикоагулянты, однако выбор препаратов у пациентов с почечной патологией затруднен, требует индивидуального режима дозирования и сопровождается высоким риском кровотечений. Согласно клиническим рекомендациям по лечению фибрилляции предсердий, высокий риск кровотечения не может быть причиной отказа от назначения антикоагулянтной терапии. Это особенно актуально у пациентов с сочетанием фибрилляции предсердий и хронической болезни почек, учитывая повышенный риск развития тромбоэмболических осложнений.

Данные рандомизированных контролируемых исследований показали сопоставимую с варфарином эффективность прямых оральных антикоагулянтов, однако у пациентов с сочетанием фибрилляции предсердий и хронической болезни почек до настоящего времени в группе прямых оральных антикоагулянтов не проводилось сравнительных исследований, что не дает возможности ответить на вопрос, какой препарат будет наиболее эффективным и безопасным.

Важным аспектом, влияющим на эффективность профилактики тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий, является приверженность и удовлетворенность пациентов приемом антикоагулянтов. Изучение влияния нарушения функции почек на параметры качества жизни, приверженности пациентов к регулярному приему антикоагулянтов также имеет важное значение, поскольку высокий риск развития осложнений у данной категории больных создает трудности для фармакотерапии.

Учитывая высокие риски как тромбозов, так и геморрагических осложнений пациентов с сочетанием фибрилляции предсердий и хронической болезни почек, диссертационное исследование Герасименко А.С., посвященное решению задачи эффективной и безопасной антикоагулянтной терапии, является актуальным и своевременным.

Научная новизна исследования

В исследовании впервые выполнен фармакоэпидемиологический анализ структуры назначения антитромботической терапии у пациентов с сочетанием фибрилляции предсердий и хронической болезни почек. Объем выборки охватывает период с 2012 по 2020 гг. с интервалом в четыре года (в соответствии с обновлением клинических рекомендаций), что продемонстрировало положительную тенденцию в отношении соблюдения врачами клинических рекомендаций – снижение назначения антиагрегантов при увеличении приема антикоагулянтов.

Автором впервые проведено сравнение эффективности и безопасности прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от функции почек. Это позволило определить оптимальный профиль фармакотерапии апиксабаном в группе пациентов с клиренсом креатинина 30-50 мл/мин.

В диссертационном исследовании впервые выполнен перевод, адаптация и валидация англоязычного опросника DASS для оценки удовлетворенности и приверженности к терапии оральными антикоагулянтами у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек.

Автором установлены удовлетворительные психометрические свойства опросника DASS, что послужило основанием рекомендации для его использования при проведении подобных исследований в дальнейшем.

В диссертационном исследовании показано влияние почечной дисфункции на результаты оценки качества жизни и удовлетворенность к антикоагулянтной терапии, тогда как факторов, влияющих на приверженность к фармакотерапии, выявлено не было.

Практическая значимость исследования

Результаты выполненного диссертационного исследования, полученные на основе непрямых сравнений данных крупных рандомизированных контролируемых исследовании, дают возможность для оптимизации назначения антикоагулянтов при фибрилляции предсердий у пациентов с сопутствующей почечной патологией.

Результаты работы позволяют внедрить в практику алгоритм назначения прямых оральных антикоагулянтов пациентам с фибрилляцией предсердий в сочетании с почечной патологией.

Автором показано, что нарушение функции почек является фактором, влияющим на качество жизни и удовлетворенность приемом антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий, что важно учитывать при назначении фармакотерапии.

Разработанная в исследовании валидированная русскоязычная версия шкалы DASS может быть использована для определения удовлетворенности приемом антикоагулянтов в клинической практике.

Достоверность и обоснованность основных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций подтверждается использованием в исследовании методов, соответствующих поставленными целями и задачами, обработкой значительного объема данных.

В работе проанализировано 2048 историй болезни пациентов, что позволило отобрать в исследование 1289 историй болезни. Для статистической

обработки использовано современные программное обеспечение (IBM SPSS Statistics 22). Методология этапа сравнения рандомизированных исследований соответствовала положению инструкции «Предпочтительные параметры отчетности для систематических обзоров и метаанализа PRISMA», критерии руководства Кокрановского сообщества.

Достоверность полученных результатов подтверждается клиническим материалом, адекватной статистической обработкой данных, наличием 20 публикаций, в том числе в 7 - в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Общая оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация Герасименко А.С. изложена на 130 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, три главы собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, приложения, список литературы, содержащий 155 источников, иллюстрирована 22 таблицами и 22 рисунками.

Во введении представлены актуальность темы исследования, степень разработанности проблемы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология исследования, положения, выносимые на защиту, апробация результатов.

В первой главе представлен обзор литературы, отражающий современные представления о проблеме фибрилляции предсердий и хронической болезни почек, проводится анализ основных принципов антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий и особенностей применения антикоагулянтов у пациентов с почечной патологией, обсуждается роль приверженности к антикоагулянтной терапии как фактора, влияющего на эффективность профилактики тромбоэмболических осложнений.

Во второй главе представлены материалы и методы, использованные для проведения каждого этапа: приведены критерии включения и исключения пациентов в фармакоэпидемиологической и проспективной части иссле-

дования, описывается методология поиска, отбора и оценки качества исследований для проведения непрямых сравнений, методика адаптации и валидации шкалы DASS.

В третьей главе представлены результаты анализа назначения антитромботической терапии в реальной клинической практике с 2012 по 2020 гг. с учетом клинических рекомендаций и оценки риска осложнений по шкале CHA2DS2-VASc.

В четвертой главе – дана характеристика завершенных РКИ III фазы, посвященных применению прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий, при проведении которых выделена подгруппа пациентов с ХБП. Для выполнения данного раздела исследования автором проведен анализ 6031 публикаций, проведено распределение пациентов на две группы с учетом показателей клиренса креатинина (50 мл/мин), проведено сравнение эффективности и безопасности терапии в зависимости от состояния выделительной функции почек.

В пятой главе представлены результаты оценки качества жизни и удовлетворенности проводимой антитромботической терапией с использованием русскоязычной версии опросника DASS, а также ранее апробированного в исследованиях опросника SF-36 и шкалы комплаентности Мориски-Грин.

В шестой главе приводится обсуждение полученных результатов и сравнение их с результатами аналогичных исследований.

Диссертация завершается выводами и практическими рекомендациями, которые логично вытекают из содержания работы. Формулировка выводов отражает поставленные задачи.

Представленные в работе рекомендации аргументированы и имеют научно-практическую значимость.

Автореферат диссертации полностью отражает содержание работы и оформлен в соответствии с предъявляемыми требованиями.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. Имеющиеся в тексте опечатки не умаляют результатов диссертационного исследования.

При ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Каковы преимущества новой валидированной шкалы DASS по сравнению с ранее апробированными методиками (опросник SF-36, шкала комплаентности Мориски-Грин) ?
2. Как вы можете объяснить полученную в результате исследования зависимость между нарушением функции почек и удовлетворенностью приемом антикоагулянтов у пациентов ?
3. Как вы предлагаете внедрять в клиническую практику разработанный в диссертационном исследовании алгоритм назначения прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с почечной патологией ?

Данные вопросы не умаляют высокую научно-практическую значимость представленной диссертационной работы.

Заключение

Диссертационное исследование Герасименко Анастасии Сергеевны «Оценка эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, решающей актуальную научно-практичесую задачу оптимизации антикоагулянтной терапии пациентов с фибрилляцией предсердий и сопутствующей почечной патологией.

По научной новизне, практической значимости и методическому уровню выполненного исследования диссертация Герасименко А.С. соответствует паспорту специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология и удовлетворяет всем требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденное постановлением Правительства Российской Феде-

рации от 24 сентября 2013 г. N 842 (в ред. Постановление Правительства РФ от 20 марта 2021 г. N 426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук по специальности
14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология, профессор,
заведующий кафедрой клинической фармакологии
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Минздрава России Г.А. Батищева

194005, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10
Email: secr@vsmaburdenko.ru Тел.: (473)259-38-05

Подпись д.м.н., профессора Г.А. Батищевой удостоверяю:
Секретарь Ученого совета ФГБОУ ВО
«Воронежский государственный
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Минздрава России доктор медицинских наук Л.А. Титова

«19» ноября 2021 г.

Председателю совета 21.2.005.02
на базе ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации академику РАН, д.м.н., профессору Петрову В.И.

Я, Батищева Галина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, согласна быть официальным оппонентом на защите диссертации Герасименко Анастасии Сергеевны «Оценка эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология.

Доктор медицинских наук
(14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология), профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный Медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Минздрава России — Г.А.Батищева

Подпись д.м.н., профессора
Г.А.Батищевой заверяю

Начальник УК ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России — С.И. Скорынин

«7» сентября 2021 г.

СВЕДЕНИЯ ОБ ОППОНЕНТЕ

по диссертации Герасименко Анастасии Сергеевны «Оценка эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в сочетании с хронической болезнью почек» на соискание ученой степени кандидата медицинских по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, ее ведомственной принадлежности, города), должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Шифр специальности и отрасль науки	Основные работы (за последние 5 лет)
Батищева Галина Александровна	1959, РФ	ФГБОУ ВО «Воронежский Государственный Медицинский Университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, заведующая кафедрой клинической фармакологии	Доктор медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология	Профессор	14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология	1. Дубовский А.А., **Батищева Г.А.,** Гончарова Н.Ю., Белов В.Н. Контроль функции тромбоцитов у пациентов отделения кардиореанимации, получающих двойную антиагрегантную терапию. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(S1):27 2. Смольянинова Д.С., **Батищева Г.А.**, Жданова О.А. Функциональное состояние почек у пациентов с обострением мочекаменной болезни и выбор противомикробных препаратов в реальной клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(S1):78-79 3. Жданова О.А., Настаушева Т.Л., **Батищева Г.А.** и соавт. Физическое развитие и идиопатический нефротический синдром у детей. Нефрология. 2020; 24(3):79-89 4. Мубаракшина О.А., Сомова М.Н., Батищева Г.А. Фармакогенетика варфарина: современное состояние вопроса. Лекция. Consilium Medicum. 2019;21(10):74-78 5. Уколова Е.А., Сомова М.Н., **Батищева Г.А.** Проблемы антикоагулянтной терапии варфарином в клинической практике. Прикладные информационные аспекты медицины. 2019;22(3):116-120.

Официальный оппонент, доктор медицинских наук, профессор Г.А. Батищева

Подпись д.м.н., профессора Галины Александровны Батищевой заверяю

Начальник УК ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» С.И. Скорынин

«7» сентября 2021 г.